

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	1つの $ICP22$ 遺伝子及び2つの $ICP4$ 遺伝子領域を欠失し、2つの $ICP4$ 遺伝子領域にヒトVII型コラーゲンをコードする配列が挿入された遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 (B-VEC)
申請者名	Krystal Biotech Japan株式会社
第一種使用等の内容	ヒトの遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
申請年月日	令和7年1月16日
概要	本遺伝子組換え生物等は、株式会社Ascent Development Servicesによる申請により、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第4条に基づき、第一種使用等に係る第一種使用規程の承認を受けた遺伝子組換え生物等（令和5年4月20日付け厚生労働省発薬生0420第80号環自野発第2304202号）と同一である。

本申請は、当該承認を受けた第一種使用規程について、その事項の一部を変更するために、改めて同法第4条に基づく承認申請を行うものである。

医薬品医療機器総合機構は、変更された事項は、本遺伝子組換え生物等の原液の希釀液の調製場所及び投与場所の追加並びにこれらの追加に付随する運搬方法及び保管方法を追加するものであり、当該変更に起因して生物多様性に影響を与える使用等が行われる可能性はないと考えることから、本申請の遺伝子組換え生物等の第一種使用規程に従って第一種使用等を行う限り、生物多様性に影響を及ぼすおそれはないと判断した。

経過

- ① 令和7年1月16日 事前審査受付
- ② 令和■年■月■日 照会
- ③ 令和■年■月■日 回答
- ④ 令和■年■月■日 専門協議
- ⑤ 令和■年■月■日 照会
- ⑥ 令和■年■月■日 回答
- ⑦ 令和■年■月■日 照会
- ⑧ 令和■年■月■日 回答
- ⑨ 令和■年■月■日 差換え指示
- ⑩ 令和■年■月■日 差換え
- ⑪ 令和7年4月30日 事前審査終了

備考

上記により、カルタヘナ法に基づく第一種使用規程の承認申請に関して、事前審査を実施しましたので、その結果を通知します。

令和7年4月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 藤原 康弘

厚生労働省医薬局長 殿

I. 申請の概要

提出された第一種使用規程に関する承認申請書及び生物多様性影響評価書において、以下のとおり述べられている。

1つの*ICP22*遺伝子及び2つの*ICP4*遺伝子領域を欠失し、2つの*ICP4*遺伝子領域にヒトVII型コラーゲンをコードする配列が挿入された遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（B-VEC）（以下「本遺伝子組換え生物等」という。）の第一種使用等の内容は、ヒトの遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為である。

本遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法は、以下のとおりである。

本遺伝子組換え生物等の原液の保管

(1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内又は院外調剤薬局等の適切に管理された冷凍庫において保管する。

本遺伝子組換え生物等の原液の希釀液の調製及び保管

(2) 本遺伝子組換え生物等の投与用製品の調製は、治療施設又は院外調剤薬局の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。

(3) 希釀液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。

運搬

(4) 本遺伝子組換え生物等の原液及び希釀液の運搬（治療施設内、院外調剤薬局内等の運搬を含む）は、漏出させない措置を執って行う。

患者への投与

(5) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内又は患者の自宅等の適切な処置室内で患者の皮膚創部に塗布する。投与時は、治療室内又は処置室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。

投与後の患者からの排出等の管理

(6) 投与後、患者の創部から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、医師の判断により必要とされる期間対策を講じる。

(7) 投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、外部医療施設に対し第一種使用規

程の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、当該患者に適切な指導を行う。

- (8) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、患者からの本遺伝子組換え生物等を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留めるよう当該患者に適切な指導を行う。

患者検体の取扱い

- (9) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (10) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合は、本遺伝子組換え生物等が漏出しない容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体である旨を情報提供して行う。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
- (11) 検体の廃棄は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律第137号）に基づいて施設等又は検査機関で定められた医療廃棄物の管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って行う。

感染性廃棄物等の処理

- (12) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、治療施設内又は院外調剤薬局で不活化処理を行った上で、医療廃棄物管理規程に従って行う。
- (13) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釀液並びに本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材にあっては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- (14) 患者が自宅等で用いたドレッシング材等は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で自宅等にて廃棄するか、治療施設又は院外調剤薬局が回収し、医療廃棄物管理規程に従って廃棄する。
- (15) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等の原液は、漏出しない容器に入れた上で他の医療廃棄物と区別して保管し、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年政令第300号）の別表第1の4の項に定める感染性廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）として廃棄する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。
- (16) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釀液等の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等の原液の希釀液等は漏出しない容器に入れ、本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で、感染性廃棄物処理業者へ

運搬し、感染性廃棄物として廃棄する。

- (17) 治療施設外又は院外調剤薬局外で保管された未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で高圧蒸気滅菌処理、焼却処理等により不活化処理を行い、廃棄する。

II. 審査結果

本申請は、令和5年4月20日付けで主務大臣の承認を受けた第一種使用規程に対し、規程の一部を変更するための申請である。変更事項のうち、本遺伝子組換え生物等の希釀液の調製、運搬、保管並びに投与場所に係る変更は、市販後の使用のために調製場所及び投与場所並びにこれらに付随する運搬及び保管方法を追加するものである。

機構は、変更内容の適切性について専門協議を開催し、審議を行った。

1. 専門協議における議論の要旨

【参加専門委員】

本遺伝子組換え生物等の第一種使用規程の承認申請に係る専門協議の委員は以下のとおりであった。

氏名	所属
いしづか たかみ 石塚 量見	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究・教育研修部門 臨床研究支援部 臨床研究支援室長
うちだ えりこ 内田 恵理子	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 主任研究官
おのでら まさふみ 小野寺 雅史	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 遺伝子細胞治療推進センター センター長
しまだ たかし 島田 隆	日本医科大学 名誉教授
たけうち たかまさ 竹内 隆正	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 主任研究官
やまぐち てるひで 山口 照英	日本薬科大学 薬学部 客員教授

(五十音順・敬称略)

(2) 専門協議における主な議論

機構は、本申請に係る第一種使用規程に関する以下の点について専門委員の意見を求めた。

- 1) 本遺伝子組換え生物等の希釀液の調製場所及び投与場所の追加並びに付随する運搬方法及び保管方法の追加の適切性について

本品の投与に際し、本遺伝子組換え生物等の原液と添加剤ゲルを混合し、原液が混合されたゲル（以下「希釀液」という。）を栄養障害型表皮水疱症患者の皮膚創傷部位に週に1回塗布する方法に変更はない。一方、旧使用規程では治療施設での投与に限定されていたが、市販時においては毎週の通院が患者及び

介護者に対して大きな負担となること等から、在宅投与も可能とするよう、以下の2点の追加が申請された。

- 本品の調製場所について、旧使用規程の治療施設に加え、院外調剤薬局を追加する。院外調剤薬局は、調剤施設要件の順守が可能であることを製造販売業者が確認した施設とする。
- 本品の投与場所について、旧使用規程の治療施設に加え、患者の自宅を追加する。自宅での投与については、2回目以降の投与を前提とし、医師が患者の自宅等における投与場所の環境及び塗布の手技習得度を確認し、在宅での投与が可能と認められた患者において選択可能とする。

申請者は以下の手順により、調製場所及び投与場所を追加した場合でも、本遺伝子組換え生物等の第三者への伝播のリスクは管理できるとしている。

- 本遺伝子組換え生物等の原液は、治療施設又は院外調剤薬局の作業室において、トレーニング等を受けた調製者により一定の拡散防止措置（安全キャビネット又は作業台の使用等）を講じた上で調製手順書に従って添加剤ゲルと混合される。希釀液をシリンジに充填後、キャップを装着し、充填量等の確認を行った上で国際航空運送協会（IATA）のカタゴリーBの病原体等を輸送可能なバリアパウチに入れた上で専用の保冷容器に格納し、冷蔵又は冷凍保存状態で患者の自宅まで運搬される。
- 希釀液の患者自宅での保管は、冷蔵保管の場合は専用の保冷容器に入れた状態のままで保管し、投与予定日（7日ごと）に投与する。冷凍保管の場合は製造販売業者が提供した施錠付冷凍庫で保管し、調製後6週間以内に各週の投与時に冷凍庫から1週投与分（1回投与分、1パウチ）を取り出し、室温で解凍後に投与する。
- 自宅での投与の場合、患者の自宅に投与場所として患者及び介護者以外の立入りを制限した部屋等を準備し、医師による手技説明を受け、適切な取扱いが可能と判断した患者自身又は介護者（以下、「投与者」）により、投与手順書に従って投与される。
- 治療施設又は院外調剤薬局における本品の原液の廃棄は、感染性廃棄物処理業者に委託して廃棄又は各施設内で不活化処理を行い医療廃棄物管理規程に従って廃棄される。また、希釀液並びに希釀液が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、感染性廃棄物処理業者に委託して廃棄又は医療廃棄物管理規程に従って廃棄される。
- 自宅で投与後の残余の希釀液、使用済シリンジ及びキャップは投与量の確認のため、配達業者が回収し、調製した治療施設又は院外調剤薬局に運搬され、投与量の確認後に感染性廃棄物業者に委託して廃棄又は医療廃棄物管理規程に従って廃棄される。また、自宅で投与に使用した手袋、ドレッシング材等は除染剤で除染した上で二重袋に入れた上で自宅において廃棄される。

機構は、以下の点から本遺伝子組換え生物等の第三者への伝播のリスクは管

理できるとの申請者の判断は受入れ可能と判断した。

- 希釀液の調製場所は、医療施設の管理された作業室又は製造販売業者が調剤施設要件を確認した調剤薬局等の管理された作業室においてトレンディングを受けた調製者により、一定の拡散防止措置を講じた上で調製されること。
- 自宅での投与は、医師による手技説明を受け、適切な取扱いが可能と判断された場合のみ、投与者以外の立入りを制限した部屋等において実施されること。
- 希釀液が充填されるシリンジ及びキャップについて、充填時に調製者によって手順に従い確認された上で、漏出しないように国際的に病原体の運搬実績があるバリアパウチに入れた上で専用の保冷容器に格納され輸送されること。また、これまで輸送・保管・凍結・融解による破損は認められておらず、漏出リスクは低いと考えられること。
- 本遺伝子組換え生物等は非増殖性の遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（以下「HSV-1」という。）であり、仮に漏出等により第三者に感染したとしても、同一細胞における野生型HSV-1との共感染により組換え体が発生する極めて稀な場合以外で増殖することはないと考えられること。また、病原性の低い野生型HSV-1の中でも特に病原性が低いHSV-1株をもとに作製された遺伝子組換え生物等であるため、仮に野生型HSV-1との共感染による組換え体の発生によって増殖性が復帰した場合であっても、生物多様性への影響は極めて低いと考えられること。

ただし、自宅で投与する際の拡散防止策については、投与手順書で提示されている防護手袋以外にも、投与者への本遺伝子組換え生物等の伝播及び投与者からの野生型HSV-1の感染を防止する目的でマスク等を着用することが適切と判断した。

専門委員は、機構の判断を支持した上で以下の点についても対応を求める意見があった。

- 希釀液に含まれる本遺伝子組換え生物等の量が多いことを踏まえ、その保管及び運搬に当たっては、遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令（平成16年財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第1号）第4条及び第5条の規定を準用し、希釀液を充填したシリンジを入れるバリアパウチには内容物が「遺伝子組換え生物等」である旨を表示すること、調製施設外での運搬（輸送）時に用いるパウチを入れた保冷容器には取扱いに注意を要する旨表示すること、及び自宅で冷凍庫に保管する場合には、冷凍庫に遺伝子組換え生物等を保管している旨表示すること。
- 自宅等における冷蔵の場合の保管方法について、保冷容器は投与に用いる室内において保管することとし、介護者や患者以外の者が触れること

がないように注意すること。

- 想定どおりの投与ができなかった場合（誤って混合液が周囲に飛び散った場合、被覆材で覆った際に混合液が漏れた場合、混合液が付着した被覆材を使用しなかった場合等）における対応方法を定めること。
- 自宅等において投与に使用した手袋、ドレッシング材等を除染剤で除染した上で二重袋に入れた上で自宅において廃棄する際、噴霧では除染剤が本遺伝子組換え生物等に接触する量に限界があり、十分に不活化されない可能性があるため、二重袋に入れて廃棄する際に、空気を抜いて密閉する等の手順を定めること。

申請者より上記に対応した調製手順書及び投与手順書が提示されたため、機構は了承した。また、調製場所から自宅への希釈液の運搬及び自宅における保管について、冷蔵運搬・保管の運用は見送り、冷凍運搬・保管に一本化する旨の回答があつたため、回答を踏まえて第一種使用規程の記載整備を行つた。

2. 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

機構は、専門協議での議論を踏まえて、本遺伝子組換え生物等の特性、現時点での科学的知見及びこれまでの使用実績等から、本申請における第一種使用規程に従つて使用を行う限り、本遺伝子組換え生物等について、生物多様性に影響が生じるおそれはないと考える申請者の見解は妥当であると判断した。

III. 専門協議後に修正した第一種使用規程

機構における事前審査及び専門協議を受けて修正した第一種使用規程を以下に示した。

この第一種使用規程において、次に掲げる用語の意義は、それぞれ次のとおり定める。

- 1) 「治療施設」とは、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び患者への投与の両方を行う施設をいう。
- 2) 「調製施設」とは、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製を行うが、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の患者への投与を行わない施設をいう。
- 3) 「投与施設」とは、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の患者への投与を行うが、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製を行わない施設をいう。
- 4) 「保管施設」とは、未開封の本遺伝子組換え生物等の原液を保管するのみで、原液の開封を伴う作業を行わない施設をいう。

本遺伝子組換え生物等の原液の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内又は調製施設内の適切に管理された冷凍庫において保管する。

本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及びシリソジへの充填並びに保管

- (2) 本遺伝子組換え生物等の原液の添加剤ゲルでの希釈及び本遺伝子組換え生物等の希釈液の投与デバイスへの充填は、治療施設又は調製施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。
- (3) 治療施設内又は調製施設内における本遺伝子組換え生物等の希釈液の保管は、容器に入れ、漏出しない状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、適切に保管する。

運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設及び調製施設内の運搬は、漏出させない措置を執って行う。
- (5) 本遺伝子組換え生物等の希釈液の投与施設までの運搬は、容器に入れ、漏出させない措置を執って冷凍された状態で行う。本遺伝子組換え生物等の希釈液の投与施設内の運搬は、漏出させない措置を執って行う。

投与施設における本遺伝子組換え生物等の希釈液の保管

- (6) 投与施設において、本遺伝子組換え生物等の希釈液は、投与室内の適切に管理された冷凍庫において遺伝子組換え生物等である旨を表示し、適切に保管する。

患者への投与

- (7) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設又は投与施設の決められた投与室内で、本遺伝子組換え生物等の希釈液を患者の皮膚創部に塗布する。投与時は、投与室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。

投与後の患者からの排出等の管理

- (8) 投与後、患者の創部から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、医師の判断により必要とされる期間対策を講じる。
- (9) 投与を受けた患者が本遺伝子組換え生物等の投与を受けた治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの

期間、外部医療施設に対し第一種使用規程の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、当該患者に適切な指導を行う。

- (10) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、患者からの本遺伝子組換え生物等を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留めるよう当該患者に適切な指導を行う。

患者検体の取扱い

- (11) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (12) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合は、本遺伝子組換え生物等が漏出しない容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体である旨を情報提供して行う。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
- (13) 検体の廃棄は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律第137号）に基づいて施設等又は検査機関で定められた医療廃棄物の管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って行う。

感染性廃棄物等の処理

- (14) 治療施設又は調製施設における本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、各施設内で不活化処理を行った上で、医療廃棄物管理規程に従って行う。
- (15) 治療施設又は調製施設における本遺伝子組換え生物等の希釀液並びに本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材にあっては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- (16) 治療施設又は調製施設において生じた本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等の原液は、漏出しない容器に入れた上で他の医療廃棄物と区別して保管し、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年政令第300号）の別表第1の4の項に定める感染性廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）として廃棄する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。
- (17) 治療施設又は調製施設において生じた本遺伝子組換え生物等の希釀液等の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等の希釀液は漏出しない容器に入れ、本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材は、二重袋等に厳重に封じめた

- 状態で、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、感染性廃棄物として廃棄する。
- (18) 投与施設において、本遺伝子組換え生物等の希釈液が付着した可能性のある機器、器材等は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で治療施設又は調製施設が回収し、(15) 又は (17) の規定に従って廃棄する。
 - (19) 患者が自宅等で用いたドレッシング材等は、不活化処理を行い、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で自宅等にて廃棄する。
 - (20) 保管施設で保管された未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で高压蒸気滅菌処理、焼却処理等により不活化処理を行い、廃棄する。

以上